



TITLE:

膀胱癌全摘除症例の臨床的検討

AUTHOR(S):

加藤, 康人; 長谷川, 嘉弘; 脇田, 利明; 林, 宣男

CITATION:

加藤, 康人 ...[et al]. 膀胱癌全摘除症例の臨床的検討. 泌尿器科紀要 2005, 51(11): 719-725

ISSUE DATE:

2005-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113727>

RIGHT:

膀胱癌全摘除症例の臨床的検討

加藤 康人*, 長谷川嘉弘, 脇田 利明, 林 宣男

愛知県がんセンター泌尿器科

CLINICAL ANALYSIS OF BLADDER CANCER PATIENTS
UNDERGOING RADICAL CYSTECTOMY

Yasuto KATO, Yoshihiro HASEGAWA, Toshiaki WAKITA and Norio HAYASHI

The Department of Urology, Aichi Cancer Center

A retrospective clinicopathological study was performed on 96 bladder cancer patients who underwent radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy at Aichi Cancer Center between April 1994 and July 2004. The follow-up period ranged from 4 to 109 months, with a mean of 39.1 months. The overall cancer-specific survival rates at 3, 5 and 7 years were 81.7%, 71.2% and 71.2%, respectively. The 5-year survival rate according to pathological stage was 97.3% for pT1 or lower, 66.4% for pT2, 47.6% for pT3, and 25.4% for pT4. Univariate analysis demonstrated the prognostic significance of pathological stage ($p<0.001$), lymph node metastasis ($p=0.001$), venous invasion ($p<0.001$), lymphatic invasion ($p=0.010$), preoperative creatinine clearance ($p=0.001$) and preoperative hydronephrosis ($p<0.001$). Multivariate analysis revealed strong independent correlations of venous invasion ($p=0.040$) and preoperative hydronephrosis ($p=0.016$) with prognosis.

(Hinyokika Kiyo 51: 719-725, 2005)

Key words: Bladder Cancer, Statistical analysis, Cystectomy, Risk factor, Prognosis

緒 言

膀胱癌は泌尿器科腫瘍のうち2番目に多く、本邦における2005年の推定罹患率は10,285人で増加傾向にある¹⁾。そのうち浸潤性膀胱癌の標準的治療は現在のところ膀胱全摘除術である。最近膀胱温存の可能性を示唆する報告も多くはなっているが、十分な確証は得られていないのが現状である。今回われわれは膀胱全摘除術を施行した症例につき、治療成績および各種予後因子について検討したので報告する。

対 象 と 方 法

愛知県がんセンター泌尿器科が開設された1994年4月から2004年7月までの間、根治的膀胱全摘除術および骨盤リンパ節郭清を施行した96例を対象とした。当センターにおける膀胱全摘除術の基本的適応基準は、①筋層浸潤のある浸潤性膀胱癌、②粘膜下結合組織までの浸潤であっても、grade 3の移行上皮癌が多発あるいは尿道もしくは憩室内に存在する症例、③BCG膀胱内注入療法に抵抗性を示す grade 3の上皮内癌である。

予後に寄与する可能性があると考えられた臨床9因子(年齢、性別、症状、喫煙、術前ヘモグロビン値、術前クレアチニン値、術前クレアチニークリアランス

値、neo-adjuvant療法、adjuvant療法)および摘出標本の病理学的10因子(組織深達度、grade、リンパ節転移、静脈侵襲、リンパ管侵襲、腫瘍型、腫瘍数、腫瘍形態、腫瘍の大きさ、腫瘍の部位)につき、Kaplan-Meier法を用いて生存率を算出し、logrank testにて単変量解析を行った。さらに単変量解析にて有意差が得られた因子につき、coxの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行い、独立予後因子を算出した。

患者背景(Table 1)は男性83例、女性13例で、手術時平均年齢は64.9歳(29~82歳)、平均観察期間は39.1カ月(4~109カ月)であった。術前診断において筋層浸潤のある浸潤性膀胱癌と診断し手術を行った症例が79例(82.3%)、粘膜下結合組織までの浸潤であっても、grade 3の移行上皮癌が多発あるいは尿道もしくは憩室内に存在した症例が12例(12.5%)、BCG抵抗性で grade 3の上皮内癌が5例(5.2%)であった。摘出標本における組織型は移行上皮癌84例(grade 1:3例, grade 2:29例, grade 3:52例)、腺癌3例、小細胞癌3例、扁平上皮癌3例、多種混合型3例であった。このうち浸潤性膀胱癌に上皮内癌が合併していた症例が5例、尿道内に腫瘍が存在した症例が7例、憩室内に腫瘍が存在した症例が2例あった。補助療法として neo-adjuvant 療法を施行した症例が24例あり、その内訳は23例が MVAC 療法(methotrexate, vincristin, doxorubicin and cisplatin) 1~2

* 現:愛知県済生会病院

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	Category	Number (%)
Gender	Male	83 (86.5)
	Female	13 (13.5)
Age (years)	29-82 (mean 64.9)	
Follow up period (months)	4-109 (mean 39.1)	
Clinical T classification	cTis Grade3	5 (5.2)
	cT1 Grade3	12 (12.5)
	cT2	38 (39.6)
	cT3	30 (31.3)
	cT4	11 (11.5)
Pathological T classification	pT1 or lower	37 (38.5)
	pT2	31 (32.3)
	pT3	19 (19.8)
	pT4	9 (9.4)
Histological type	TCC	84 (87.5)
	Non-TCC	12 (12.5)
Additional therapy	Neoadjuvant	24 (25)
	MVAC	23
	NEC	1
	Adjuvant (MVAC)	16 (16.7)
Urinary diversion	Ileal conduit	37 (38.5)
	Ileal neobladder	28 (29.2)
	Cutaneous ureterostomy	22 (22.9)
	Others	9 (9.4)

コースであり、1例のみ MEC 療法 (methotrexate, epirubisin and cisplatin) 2 コースであった。MVAC 療法を施行した23例中11例で doxorubicin と cisplatin を動脈内注入する MVAC 変法を施行しており、放射線療法を併用した症例は2例のみであった。また、adjuvant 療法は16例に施行されており、MVAC 療法が2～3 コース行われていた。尿路変更の方法は回腸導管37例、回腸新膀胱 (Hautmann) 28例、尿管皮膚瘻22例、その他9例であった。

病理学的診断は「膀胱癌取り扱い規約」(第3版, 2001年)を使用した²⁾

結 果

全症例における疾患特異的生存率は3年81.7%, 5年および7年生存率71.2%と良好であった (Fig. 1). Clinical stage 別5年生存率は grade 3 の上皮内癌および cT1 grade 3 100%, cT2 74.5%, cT3 48.8%, cT4 68.2%であり (Fig. 2), pathological stage 別5年生存

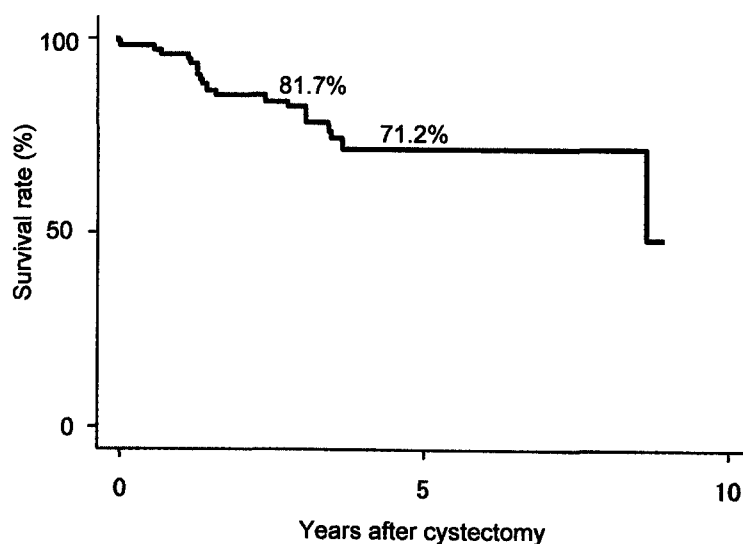


Fig. 1. Cause-specific survival rate in all 96 patients.

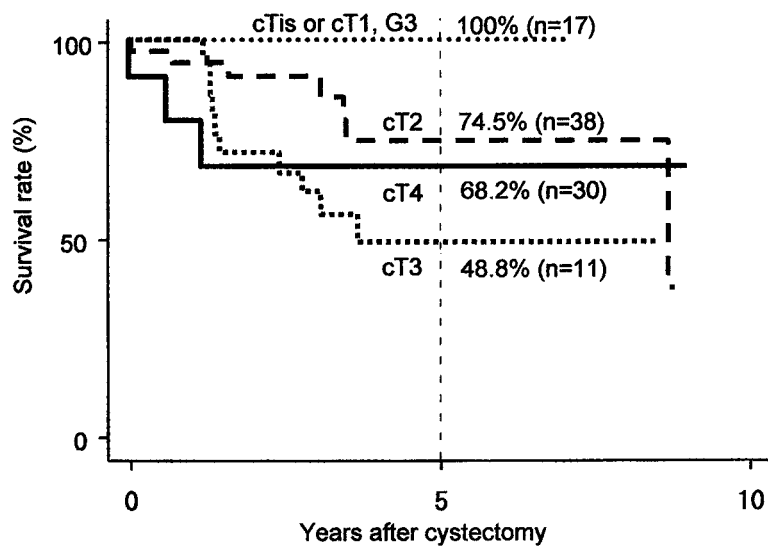


Fig. 2. Survival rate according to clinical stage.

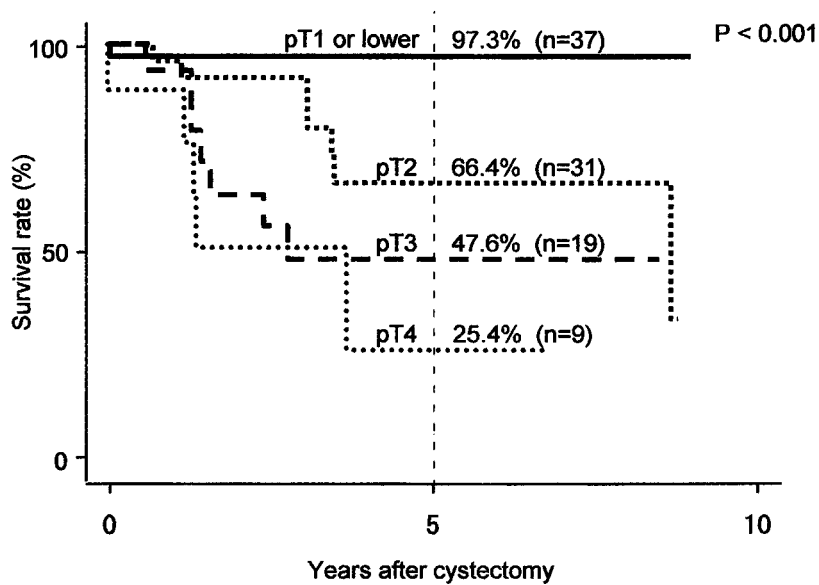


Fig. 3. Survival rate according to pathological stage.

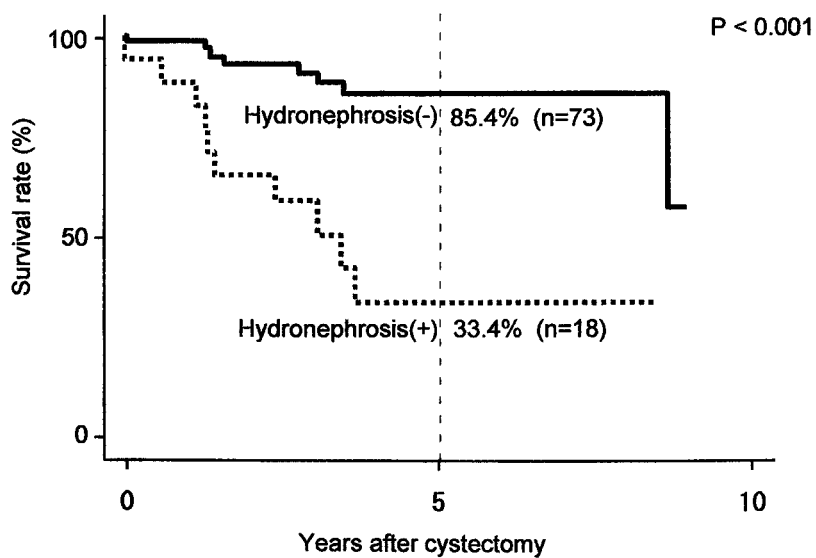


Fig. 4. Survival rate according to hydronephrosis.

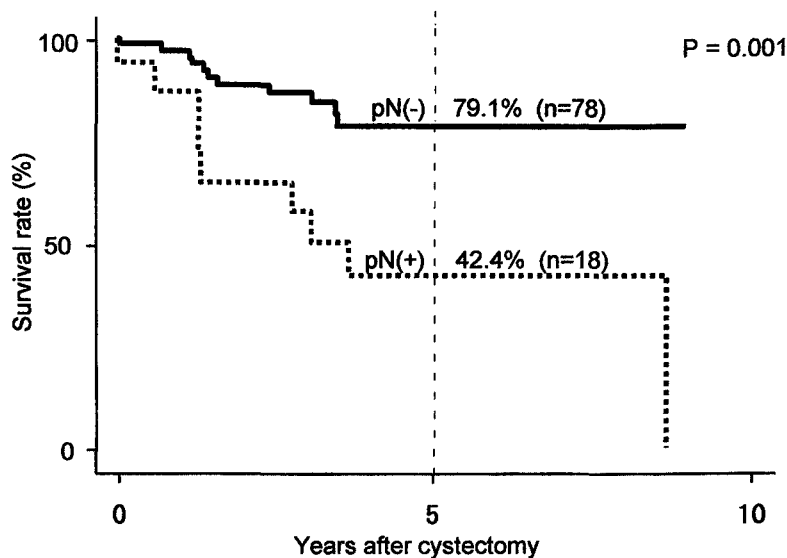


Fig. 5. Survival rate according to lymph node metastasis.

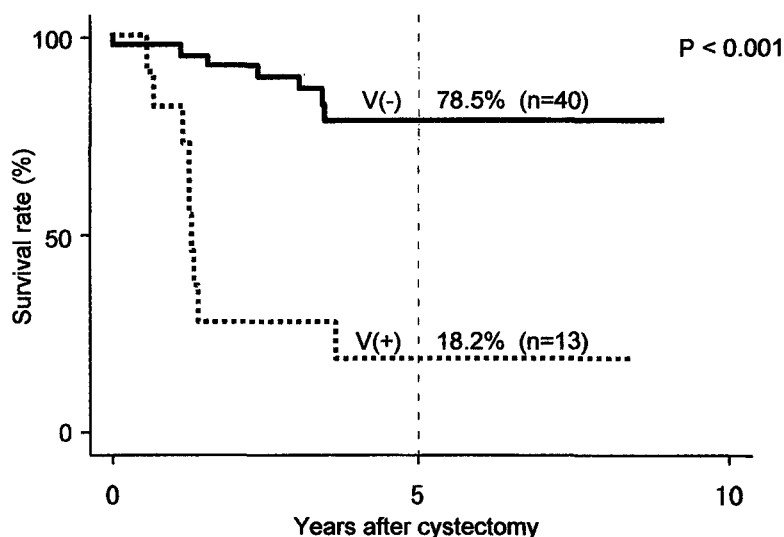


Fig. 6. Survival rate according to venous invasion.

率は pT1 以下 97.3%, pT2 66.4%, pT3 47.6%, pT4 25.4%であった (Fig. 3).

今回検討した19因子のうち生存率に有意差が認められた因子は、術前水腎症 ($p > 0.001$) (Fig. 4), 術前クレアチニンクリアランス値 ($p = 0.001$), 摘出標本における組織深達度 ($p > 0.001$) (Fig. 3), リンパ節転移 ($p = 0.001$) (Fig. 5), 静脈侵襲 ($p > 0.001$) (Fig. 6), リンパ管侵襲 ($P = 0.010$) の6因子であった。こ

の有意差が認められた6因子につき多変量解析を行った結果、術前水腎症 ($p = 0.016$) および摘出標本における静脈侵襲 ($p = 0.040$) が独立した予後因子であった (Table 2)。一方、組織型, grade, neo-adjuvant 療法, adjuvant 療法などでは有意差は認められなかった。

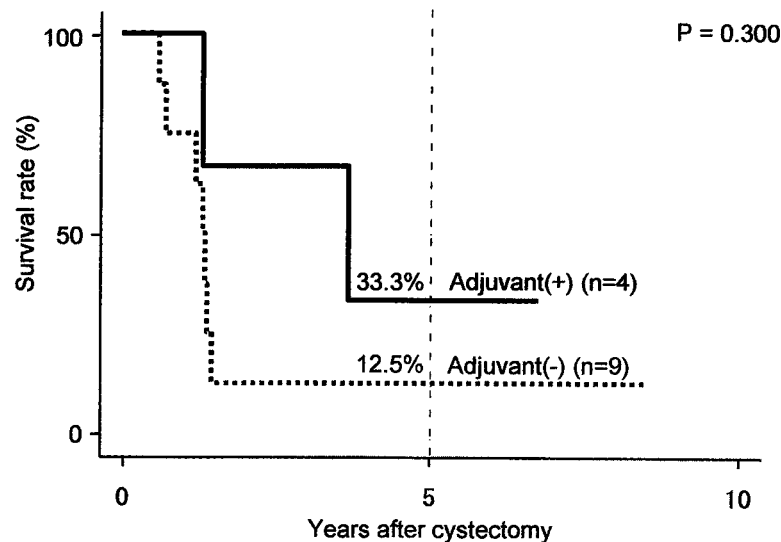
術前に水腎症を呈していた症例は18例で、その5年生存率は33.4%と、水腎症がなかった症例の85.4%と

Table 2. Multivariate analysis of prognostic factors in patients undergoing radical cystectomy

Variable	Categories	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Pathological stage	pT2 or less/pT3 or more	0.807 (0.154-4.239)	0.800
Lymph node metastasis	positive/negative	0.391 (0.066-2.311)	0.301
Venous invasion	positive/negative	0.139 (0.021-0.911)	0.040
Lymphatic invasion	positive/negative	0.488 (0.143-1.667)	0.252
Hydronephrosis	positive/negative	0.190 (0.049-0.733)	0.016
Creatinine clearance	≥ 60 ml/min <60 ml/min	0.428 (0.093-1.967)	0.275

Table 3. Distribution of patients by pathological stage and hydronephrosis

Stage	Hydronephrosis (-)		Hydronephrosis (+)	
pT1 or lower, N (-)	33 (45.2%)		2 (11.1%)	
pT2a, N (-)	10 (13.7%)	72.6%	3 (16.7%)	33.3%
pT2b, N (-)	10 (13.7%)		1 (5.6%)	
pT3a, N (-)	5 (6.8%)		0 (0 %)	
pT3b, N (-)	4 (5.5%)	27.4%	3 (16.7%)	66.7%
pT4, (-)	3 (4.1%)		0 (0 %)	
N (+)	8 (11.0%)		9 (50.0%)	
Total	73 (100%)		18 (100%)	

**Fig. 7.** Survival rate according to adjuvant therapy in patients with venous invasion.

比較し有意に生存率が低かった ($p > 0.001$) (Fig. 2). さらに両側に水腎症が認められた5症例の5年生存率は20%と特に予後不良であった. 水腎症の原因は全例腫瘍による尿管口閉塞であり, 術前に排泄性腎盂造影もしくは順行性腎盂造影を行い, あきらかに下部尿管まで腫瘍が浸潤していた3例は, 尿細胞診も陽性であり腎尿管全摘除術を同時に施行した.

また, 水腎症の有無で組織深達度を比較すると, 水腎症がない群では pT2 以下であることが72.6%と多く, 水腎症がある群では pT3 以上やリンパ節転移が陽性の症例, つまり膀胱壁外に進展している症例が66.7%と多かった (Table 3). この結果を Chi-square test にて検定すると, 水腎症の有無と組織深達度には相関関係が認められた ($p = 0.002$).

静脈侵襲の有無について診断された症例は53例と少なかったが, 静脈侵襲が認められた13例の5年生存率は18.2%と非常に低く, 静脈侵襲がなかった症例の78.5%と比較し有意に予後不良であった ($p > 0.001$) (Fig. 6).

静脈侵襲を認めた13例中 adjuvant 療法を施行した4例の5年生存率は33.3%で, adjuvant 療法を施行しなかった9例の12.5%と比較し, 統計学的有意差

は認められなかったものの予後良好な傾向にあった (Fig. 7).

考 察

浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除術後の治療成績は, 5年生存率が50~70%程度と報告されている³⁻⁸⁾ 当センターでの5年生存率は71.2%であり, 組織深達度別の生存率でも, Takahashi ら³⁾が報告した本邦主要21施設における膀胱全摘除術症例の臨床統計と比較し, pT2 のみ若干劣るものの, その他では当センターの成績が上回る結果となった. pT2 症例の治療成績が悪い原因に関して, pT2b の割合が64.5%と多いこと (Table 4), grade 3 の移行上皮癌および非移行上皮癌 (扁平上皮癌と小細胞癌が各2例, 腺癌が1例) の割合が71.0% と多いことによると考えられた.

また, pT1 以下の症例が37例 (38.5%) と多い傾向にあったことに関して, その内訳は pT0 5例, pTis 5例, pTa 7例, pT1 20例であった (Table 4). Neo-adjuvant 療法により down staging した症例が10例, cT1 で grade 3 の移行上皮癌が多発もしくは尿道に存在した症例が10例, BCG 抵抗性で grade 3 の上皮内癌が5例あり, 残りの12例 (32.4%) は over dia-

Table 4. Relationship between pathological T classification and lymph node metastasis

Parhological	T classification	Number (%)	Number or pN (+) (%)
pT1	pT0	5 (13.5)	0 (0)
	pTis	5 (13.5)	0 (0)
	pTa	7 (18.9)	0 (0)
	pT1	20 (54.1)	0 (0)
pT2	pT2a	11 (35.5)	0 (0)
	pT2b	20 (64.5)	6 (33.3)
pT3	pT3a	6 (31.6)	1 (5.6)
	pT3b	13 (68.4)	6 (33.3)
pT4	pT4a	6 (66.7)	3 (16.7)
	pT4b	3 (33.3)	2 (11.1)

gnosis であった。膀胱癌では over diagnosis になりがちであるといわれるが、反省すべき点であると考えられた。ただ、over diagnosis であった12例中6例は pT1 grade 3 であったことより、当センターにおける膀胱全摘除術の適応には合致していた。

浸潤性膀胱癌患者における予後規定因子として、性別、術前 PS、クレアチニン値、水腎症、組織深達度、grade、リンパ節転移、静脈侵襲、リンパ管侵襲、腫瘍の大きさ、組織型、補助療法など、さまざまな因子が報告されているが^{3~11)}、今回の臨床統計では術前水腎症および静脈侵襲が独立した予後規定因子であった。

術前水腎症の存在が予後に関与する因子であるとの報告は散見されるものの^{10~13)}、その原因は明らかになっていない。今回の臨床統計において、両側に水腎症が存在する症例は特に予後不良であること、そして水腎症の存在と組織深達度に相関関係が認められたことから、水腎症を有している症例では腫瘍が膀胱壁外へ進展していることが多く、術前診断において十分考慮すべき点であると考えられた。

一方、静脈侵襲が膀胱全摘除術後の予後規定因子であるとの報告は多い^{6~10, 14, 15)}。静脈侵襲のある症例では筋層浸潤をきたしている症例が多いとの報告¹⁴⁾やリンパ節転移との相関関係を示唆する報告¹⁵⁾などがあるが、今回静脈侵襲を認めた13例のうち1例を除きすべての症例で pT3 以上もしくはリンパ節転移が陽性であった。当センターではリンパ節転移が陽性の症例に対し、原則として adjuvant 療法を行っている。静脈侵襲を認めた症例では adjuvant 療法を施行したほうが統計学的有意差は認められないものの予後良好である傾向にあったことより、静脈侵襲が陽性であった場合にも adjuvant 療法を考慮する必要があると考えられた。

今回の臨床統計において neo-adjuvant 療法を行った症例が24例、adjuvant 療法を行った症例が16例あったが共に生存率の有意な改善は認められなかつ

た。この原因として、neo-adjuvant 療法を施行した24例と、施行しなかった72例の背景因子を比較したところ、neo-adjuvant 療法を施行した群では high stage, high grade の症例が多い傾向にあること、および neo-adjuvant 療法が1~2コースと少ないことが原因と考えられた。Adjuvant 療法に関しては、今回の検討でも明らかになったように、静脈侵襲などの因子を考慮していなかったことによると考えられた。

Neo-adjuvant 療法および adjuvant 療法の有効性を証明するために現在まで様々な臨床試験が報告されているが、生存期間を延長させることを明らかにした報告はほとんどなかった。しかし、最新の報告によると、Grossman ら¹⁶⁾は cT2~4 の膀胱癌患者317例を対象とした無作為比較試験において、neo-adjuvant 療法として MVAC 療法を3クール施行し、平均生存期間を46カ月から77カ月に延長することができたと報告している。Adjuvant 療法に関しても、新規抗がん剤を利用した臨床試験 (phase II, III) が現在進行中であり¹⁷⁾、その結果が待たれるところである。今後、浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除術の成績をさらに良好にするために、neo-adjuvant 療法および adjuvant 療法の適応や方法をさらに検討していく必要があると考えられた。

結 語

1994年4月から2004年7月までの期間、愛知県がんセンターにおいて浸潤性膀胱癌の診断で膀胱全摘除術および骨盤リンパ節郭清を施行した96例を対象とし臨床統計を行った。全症例における疾患特異的生存率は3年81.7%、5、7年生存率71.2%であった。単変量解析では組織深達度、リンパ節転移、静脈侵襲、リンパ管侵襲、術前水腎症、術前クレアチンクレアランスが予後に関与する因子であり、多変量解析の結果、術前水腎症および静脈侵襲が独立した予後因子であつた。

文 献

- 1) 大島 明, 黒石哲生, 田島和雄, ほか: がん・統計白書, 篠原出版, 2004
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会: 泌尿器科, 病理 膀胱癌取り扱い規約, 第3版, 金原出版, 2001
- 3) Takahashi A, Tsukamoto T, Tobisu K, et al.: Radical cystectomy for invasive bladder cancer: results of multi-institutional pooled analysis. *Jpn J Clin Oncol* **34**: 14-19, 2004
- 4) Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F, et al.: Radical cystectomy for bladder cancer today: homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* **21**: 690-696, 2003
- 5) Yang MH, Yen CC, Chin PM, et al.: Prognosis-factor-based risk-stratification model for invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder in Taiwan. *Urology* **59**: 232-239, 2002
- 6) Yamamoto K, Nakatani T, Sugiura K, et al.: Clinical result of total cystectomy for 92 patients with bladder cancer. *Osaka City Med J* **45**: 175-190, 1999
- 7) 大阪市勤務医師会市民病院研究班: 原発性膀胱癌に対する膀胱全摘除術の臨床的検討. 大阪市勤務医師会研年報 **26**: 185-188, 1998
- 8) 宮島直人, 三浦克紀, 芳賀一徳, ほか: 膀胱全摘術を施行した膀胱癌患者の長期治療成績と予後因子の検討. 帯広厚生病医誌 **6**: 87-92, 2003
- 9) Hara S, Miyake H, Fujisawa M, et al.: Prognostic variables in patients who have undergone radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Jpn J Clin Oncol* **31**: 399-402, 2001
- 10) Scrimger RA, Murtha AD, Parliament MB, et al.: Muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a population-based study of patterns of care and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **51**: 23-30, 2001
- 11) 野口純男, 高瀬和紀, 窪田吉信, ほか: 局所浸潤膀胱癌に対する膀胱全摘術施行症例の予後規定因子の解析. 日泌尿会誌 **89**: 816-822, 1998
- 12) Halebian GE, Skinner EC, Dickinson MG, et al.: Hydronephrosis as a prognostic indicator in bladder cancer patients. *J Urol* **160**: 2011-2014, 1998
- 13) Martin MS, Sanchez AS, Romero JG, et al.: Survival in patients treated with radical cystectomy for bladder carcinoma. *Actas Urol Esp* **25**: 737-745, 2001
- 14) McDonald JR and Thompson GJ: Carcinoma of the urinary bladder: a pathological study with special references to invasiveness and vascular invasion. *J Urol* **61**: 535-540, 1948
- 15) Heney NM, Proppe K, Prout GR Jr, et al.: Invasive bladder cancer: tumor configuration, lymphatic invasion and survival. *J Urol* **130**: 895-897, 1983
- 16) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* **349**: 859-866, 2003
- 17) Tsukamoto T, Kitamura H, Takahashi A, et al.: Treatment of invasive bladder cancer: lessons from the past and perspective for the future. *Jpn J Clin Oncol* **34**: 295-306, 2004

(Received on December 24, 2004)

(Accepted on May 7, 2005)